Münster 1935 No 108 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Phlorrhizin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Bernhard Lanwehr, Zahnarzt
aus Witten-Ruhr

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0182

Ueber den Einfluß von Phlorrhizin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Durch die Entdeckung von von Mering[1]) haben wir eine Substanz kennen gelernt, das Phlorrhizin, die einen Uebertritt von Zucker in den Harn hervorruft. Die Blutzuckerwerte sind dabei nicht erhöht, können sogar unternormal sein. Läßt man einen Hund, an dem die Versuche zumeist angestellt wurden, hungern, so geht der Blutzucker auf besonders tiefe Werte herunter, wie Frank und Isaac[2]) zeigten. Beim Diabetes mellitus sind im Gegensatz zum Phlorrhizin-Diabetes stets hohe Blutzuckerwerte vorhanden. Diese Feststellung hat sehr frühzeitig zu der Annahme geführt, daß die Wirkung des Phlorrhizins auf einer Einwirkung auf die Niere beruhe, die für Zucker durchlässiger werde. Eine Bestätigung fand diese Annahme durch Zuntz[3]). Er spritzte in die Nierenarterie eines Hundes Phlorrhizin und fand, daß diese Niere früher Zucker ausschied als die andere. Durch Phlorrhizin verliert also die Niere die Fähigkeit, den Zucker im Blut zurückzuhalten. In letzter Zeit wurde versucht, durch die Phlorrhizinwirkung Einblicke in den Mechanismus der Zuckeraufnahme durch den Darm und auch der Fettresorption zu erhalten. Nach Verzar[4]) werden die Hexosen während ihres Durchtritts durch die Darmschleimhaut in eine andere Form umgewandelt. Nach Wilbrandt und Laßt[5]), Schülern von Verzar, beruht die Umwandlung der Hexosen in einer Veresterung mit Phosphorsäure, wodurch das Diffusionsgefälle der Hexosen zunimmt, sodaß ihre Resorption schneller von statten geht. Lundsgaard[6]) stellte eine starke spezifische Hemmung der Glukoseresorption durch Phlorrhizin

[1]) von Mering: Zeitsch. f. klin. Med. 14, 405, 1888; 16, 431, 1889.
[2]) Frank u. Isaac: Arch. f. exp. Path. 64, 293, 1911.
[3]) Zuntz: Arch. f. Physiol. 1895, S. 570; 1896, S. 385.
[4]) Verzar: Ergebn. d. Physiol. 32, 391, 1931.
[5]) Wilbrandt u. Laßt: Biochem. 259, 398, 1933.
[6]) Lundsgaard: Bioch. Zeitsch. 264, 221, 1933.

fest, die nach ihm [7]) auf einer Hemmung der Phosphorylierungsvorgänge zurückzuführen ist. Auch die Resorption der Neutralfette wird nach Verzar und Laßt [8]) durch Phlorrhizin verschlechtert, sodaß diese Autoren aus ihren Versuchen folgern, daß auch die Resynthese der Fette in der Darmschleimhaut erst nach Veresterung mit Phosphorsäure erfolgt. Für diese Annahme spricht, daß nach Untersuchungen von Süllmann und Wilbrandt [9]) der Phosphatidgehalt der Darmlymphe während der Fettresorption ansteigt. Glyzerinextrakt aus Darmschleimhaut bringt anorganisches Phosphat in Gegenwart von Hexosen (Galaktose, Glukose und Fruktose) zum verschwinden, nicht aber in Gegenwart von Pentosen (Mannose und Xylose). Die Hexosen werden also mit Phosphorsäure verestert, nicht aber die Pentosen, deren Aufnahme durch den Darm durch Phlorrhizin nicht verändert wird. Die Glukoseausscheidung durch die Niere nach Zufuhr von Phlorrhizin ist nach den Untersuchungen von Poulson [10]) wahrscheinlich auf eine Hemmung oder Aufhebung der Rückresorption der Glukose durch die Nierentubuli zurückzuführen. Nach Lundsgaard [11]) beruht die spezifische Hemmungswirkung des Phlorrhizins auf einer gestörten Phosphorylierung der Glukose. Nach ihm ist der Phlorrhizin-Diabetes als eine rein renale Störung aufzufassen. Daß der Phosphatstoffwechsel mit dem Zuckerstoffwechsel bei der Zuckeraufnahme gekuppelt ist, bestätigen Versuche von Allan, Dixon und Markowitz [12]). Neben der Glukoserie tritt durch Phlorrhizin auch eine gesteigerte Phosphatausscheidung auf. Ob die Phlorrhizinwirkung nur auf die Phosphorylierungsvorgänge beschränkt ist, ist fraglich. Wahrscheinlich werden auch andere Stoffwechselvorgänge in Mitleidenschaft gezogen, da wir kein Gift kennen, das nur einen bestimmten Stoffwechselvorgang verändert, alle übrigen aber unbeeinflußt läßt. Das gilt besonders für Veränderungen des Eiweißstoffwechsels, der unter der Phlorrhizinwirkung stark in Mitleidenschaft gezogen wird. Durch den vollständigen Glykogenschwund in der Leber und anderen Organen wird Zucker aus Eiweiß zur Aufrechterhaltung der Organtätigkeit neu gebildet. Ob der Eiweißzerfall selbst primär durch Phlorrhizin gesteigert ist oder nur sekundär infolge der Zuckerneubildung, ist bis heute nicht entschieden.

---

[7]) Lundsgaard: Bioch. Zeitsch. 264, 209, 1933.
[8]) Verzar u. Laßt: Bioch. Zeitsch. 270, 35, 1934.
[9]) Süllmann u. Wilbrandt: Bioch. Zeitsch. 270, 52, 1934.
[10]) Poulson: J. of Physiol. 69, 411, 1930.
[11]) Lundsgaard: Bioch. Zeitsch. 264, 209, 1933.
[12]) Allan, Dixon u. Markowitz: J. of Physiol. 70, 333, 1924.

Dickebohm[13]) stellte fest, daß das Phlorrhizin selbst in sehr starken Verdünnungen die Zuckerbildung aus Stärke in der Leber stark anregt, die Wirksamkeit von anderen diastatischen Fermenten, der Speichel-, Pankreas- und Malzdiastase dagegen nicht verändert.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, eine weitere Stoffwechselleistung des Gewebes auf ihre Beeinflußbarkeit durch Phlorrhizin zu prüfen. Es handelt sich hierbei um Untersuchungen der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe. Bereits Ahlgren[14]) hat solche Untersuchungen angestellt. Er untersuchte die Methylenblauentfärbung im Froschmuskel mit und ohne Glukosezusatz. Die Versuche Ahlgrens sollen an weiteren Dehydrierungsvorgängen ergänzt werden.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsreihe wurde die Einwirkung verschiedener Phlorrhizinkonzentrationen auf das Dehydrierungsvermögen des Skelett- und Herzmuskels vom Rind und der Leber vom Kaninchen untersucht. (Versuchsergebnisse: Tab. 1a und 1b). In Tabelle 1a sind die Entfärbungszeiten in Minuten angegeben und in Tabelle 1b das Dehydrierungsvermögen in Prozenten des Kontrollversuches. Das Dehydrierungsvermögen ergibt sich aus dem reziproken Wert der Entfärbungszeiten. Es ist umso größer, je schneller das Methylenblau entfärbt wird.

Wie die Versuche erkennen lassen, übt das Phlorrhizin in höheren Konzentrationen einen hemmenden Einfluß auf die Dehydrierungen aus. Mit zunehmender Verdünnung läßt die Hemmung nach und ist bei der Konzentration von 10^{-8} verlorengegangen. Mit weiter ansteigender Verdünnung werden in allen untersuchten Geweben die Dehydrierungen beschleunigt, am stärksten im Herzmuskel und am schwächsten im Skelettmuskel. Große Gaben von Phlorrhizin wirken umgekehrt wie kleine Gaben. Die Hemmung der Dehydrierungen bei hohen Konzentrationen ist in allen Fällen von der gleichen Größenordnung und beträgt bei $1 \cdot 10^{-3}$ m 30—40 %.

Unsere Versuchsergebnisse entsprechen bei höheren Konzentrationen den Befunden von Ahlgren am Froschmuskel. In stärkeren Verdünnungen findet Ahlgren Wirkungslosigkeit, während wir an Warmblütergeweben eine Beschleunigung feststellen.

---

[13]) Dickebohm: Dissert. Münster 1935. (In Vorbereitung).
[14]) Ahlgren: Skandinav. Arch. f. Physiol. 47, 185, 1925 Suppl.

Tabelle 1 a (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Muskel		Leber		Herz	
	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	24	24	20	21	24	25
1.10^{-12} m	20	21	16	16	12	15
1.10^{-11} m	20	22	16	17	19	20
1.10^{-10} m	23	22	18	17	20	20
1.10^{-9} m	23	24	19	19	22	21
1.10^{-8} m	24	24	20	22	25	24
1.10^{-7} m	24	25	21	23	26	26
1.10^{-6} m	25	26	22	24	28	27
1.10^{-5} m	26	26	24	24	29	29
1.10^{-4} m	30	31	27	28	35	34
1.10^{-3} m	35	34	31	30	45	44
Versuchstier:	Rind		Kaninchen		Rind	

Tabelle 1 b (ohne Zusatz)

Dehydrierungsvermögen. Kontrollversuch = 100.

Konzentration	Muskel			Leber			Herz		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
1.10^{-12} m	120	115	118	125	130	128	200	166	183
1.10^{-11} m	120	110	115	125	124	125	125	125	125
1.10^{-10} m	105	110	108	111	124	118	120	125	123
1.10^{-9} m	105	100	103	106	110	108	110	120	115
1.10^{-8} m	100	100	100	100	96	98	96	105	101
1.10^{-7} m	100	96	98	95	91	93	92	96	94
1.10^{-6} m	96	92	94	90	87	89	86	92	89
1.10^{-5} m	92	92	92	83	87	85	83	86	85
1.10^{-4} m	80	77	79	74	75	75	68	74	71
1.10^{-3} m	68	70	69	65	70	68	56	57	57
Versuchstier:	Rind			Kaninchen			Rind		

Versuchsserie II.

In den bisher besprochenen Versuchen wurde die Einwirkung des Phlorrhizins auf die Gewebsdonatoren verfolgt. Es handelt sich bei diesen Stoffen um alle die Verbindungen, die den Gewebsstoffwechsel aufrechterhalten. Es läßt sich also nicht entscheiden, welche Stoffe im einzelnen in ihrem Abbau durch Phlorrhizin beeinträchtigt werden. Um hierüber Auskunft zu erhalten, ist es notwendig, bestimmte Stoffe dem Gewebe hinzuzufügen. Durch die Erhöhung der Konzentration tritt dann der Abbau dieser Stoffe in den Vordergrund. In den Versuchen der Tabelle 2 wurde milchsaures Natrium zugesetzt, der Tabelle 3 Glykogen, der Tabelle 4 Glukose (0,2 %).

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wird die Dehydrierung der Milchsäure, des Glykogens und der Glukose in allen Fällen durch Phlorrhizin in der gleichen Weise verändert. Hohe Phlorrhizinkonzentrationen hemmen, mittlere sind indifferent und starke Verdünnungen fördern. Die Größenordnung der Hemmung und der Förderung ist bei allen untersuchten Stoffen ungefähr gleich. Das Phlorrhizin wäre also ein allgemeines Fermentgift, das alle untersuchten fermentativen Leistungen gleichsinnig verändert.

Tabelle 2 (Laktat)

Konzentration	Minuten				Dehydrierungsvermögen, Kontrollversuch = 100					
	Muskel		Herz		Muskel			Herz		
	1	2	1	2	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	28	30	32	32	100	100	100	100	100	100
1.10^{-12}m	25	25	24	22	112	120	116	133	145	139
1.10^{-11}m	26	26	24	23	108	115	112	133	140	137
1.10^{-10}m	26	27	25	25	108	110	109	128	128	128
1.10^{-9} m	27	27	26	25	104	110	107	124	128	126
1.10^{-8} m	28	29	28	28	100	104	102	114	114	114
1.10^{-7} m	28	30	30	31	100	100	100	106	104	105
1.10^{-6} m	30	30	32	32	94	100	97	100	100	100
1.10^{-5} m	31	32	33	33	91	97	94	97	97	97
1.10^{-4} m	35	34	37	36	80	88	84	87	89	88
1.10^{-3} m	41	40	43	42	69	75	72	74	76	75
Versuchstier:	Rind				Rind					

Tabelle 3 (Glykogen)

Konzentration	Minuten				Dehydrierungsvermögen, Kontrollversuch = 100					
	Muskel		Herz		Muskel			Herz		
	1	2	1	2	1	2	Mittel	1	2	Mittel
Kontrollversuch	33	32	24	24	100	100	100	100	100	100
1.10^{-12} m	27	28	–	22	123	115	119	–	110	110
1.10^{-11} m	27	26	22	23	123	123	123	110	104	107
1.10^{-10} m	29	29	23	23	114	110	112	104	104	104
1.10^{-9} m	31	30	24	23	106	106	106	100	104	102
1.10^{-8} m	31	32	24	24	106	100	108	100	100	100
1.10^{-7} m	33	33	25	26	100	97	99	96	92	94
1.10^{-6} m	34	36	26	27	97	89	93	92	89	91
1.10^{-5} m	35	36	27	27	94	89	92	89	89	89
1.10^{-4} m	38	38	34	35	87	84	86	70	69	70
1.10^{-3} m	42	41	41	40	79	78	79	59	60	60
Versuchstier:	Rind				Rind					

Wie die Glukoseabbauversuche durch Hirn (Tabelle 4) zeigen, trifft es jedoch dabei nicht zu: wohl hemmt das Phlorrhizin bei der höchsten Konzentration die Verwertung der Glukose durch Hirn. Es tritt jedoch in starken Verdünnungen keine Steigerung auf, sondern eine sehr starke Hemmung. Die Konzentrationen 10^{-8} bis 10^{-4} m sind wirkungslos. Die Hirnversuche sind deswegen besonders wichtig, weil hier beim Glukoseabbau die Veresterung mit Phosphorsäure keine Bedeutung hat. Der Abbau der Glukose durch Hirn einerseits und Herz und Skelettmuskel andererseits wird durch Phlorrhizin in verschiedener Weise beeinflußt. Diese Feststellung spricht dafür, daß auch der Abbaumechanismus verschieden ist, was in der Tat der Fall ist.

Tabelle 4 a (Glukose)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Muskel		Hirn		Herz			
	1	2	1	2	1	2	3	4
Kontrollversuch	25	26	51	49	17	19	18	19
1.10^{-12}m	20	22		72	15	17	16	16
$1,10^{-11}$m	20	23	70	69	16	17	17	17
1.10^{-10}m	21	23	70	68	17	18	17	18
1.10^{-9} m	23	25	60	62	18	18	18	18
1.10^{-8} m	25	26	47	47	18	20	18	20
1.10^{-7} m	26	26	49	49	19	20	19	20
1.10^{-6} m	27	28	50	51	19	22	19	21
1.10^{-5} m	29	29	52	52	20	23	20	22
1.10^{-4} m	32	34	53	54	23	24	22	23
1.10^{-3} m	36	38	70	72	28	28	25	25
Versuchstier:	Rind		Kaninchen		Rind			

Tabelle 4 b (Glukose)

Dehydrierungsvermögen. Kontrollversuch = 100.

Konzentration	Muskel			Hirn			Herz				
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel	3	4
1.10^{-12}m	125	118	122		68	68	113	112	114	112	119
1.10^{-11}m	125	113	119	73	71	72	106	112	110	109	112
1.10^{-10}m	120	113	117	73	72	72	100	105	104	106	105
1.10^{-9} m	108	104	106	85	79	82	95	105	102	103	105
1.10^{-8} m	100	100	100	106	105	106	95	95	96	100	95
1.10^{-7} m	96	100	98	104	100	102	89	95	94	97	95
1.10^{-6} m	99	93	93	102	96	99	89	87	90	94	90
1.10^{-5} m	86	89	88	98	94	96	85	82	86	90	87
1.10^{-4} m	78	76	77	96	91	94	74	79	79	82	82
1.10^{-3} m	69	68	69	73	66	69	61	68	69	72	76
Versuchstier:	Rind			Kaninchen			Rind				

Versuchsserie III.

Die letzten Versuche haben den Einfluß von Phlorrhizin auf die Entfärbung von Methylenblau durch ausgewaschenen Skelettmuskel vom Kaninchen in Gegenwert der Natriumsalze der Bernsteinsäure und Glyzerinphosphorsäure zum Gegenstand. In Abwesenheit dieser Säuren wird Methylenblau nicht entfärbt, weil die Nährstoffe des Gewebes fehlen.

Die Versuchsergebnisse (Tabelle 5a und 5b) entsprechen den in früheren Versuchen gewonnenen Erfahrungen: Hemmung durch hohe, Förderung durch niedrige Phlorrhizinkonzentrationen. Nur sehr gering ist die Hemmung bei Glyzerinphosphorsäurezusatz, besonders stark im zweiten Bernsteinsäureversuch.

Tabelle 5a

Zusätze: Bernsteinsäure, Glyzerinphosphorsäure, Hexosediphosphorsäure.

Zusatz:	Bernsteinsäure		Glyzerinphosphors.		Hexosediphosphor.	
Konzentration	Muskel		Muskel		Muskel	
	1	2	1	2	1	2
Kontrollversuch	57	40	27	31	37	35
1.10^{-12}m	35	37	25	26	35	32
1.10^{-11}m	44	38	27	26	35	31
1.10^{-10}m	45	38	27	27	37	32
1.10^{-9} m	46	39	28	31	37	32
1.10^{-8} m	50	40	27	31	35	35
1.10^{-7} m	56	40	27	31	42	34
1.10^{-6} m	60	41	33	32	42	35
1.10^{-5} m	61	50	31	31	47	39
1.10^{-4} m	65	68	33	31	45	45
1.10^{-3} m	80	115	31	31	50	45
Versuchstier:	Kaninchen					

Tabelle 5 b

Zusätze: Bernsteinsäure, Glycerinphosphorsäure, Hexosediphosphorsäure. Dehydrierungsvermögen. Kontrollversuch = 100.

Zusatz:	Bernsteinsäure			Glyzerinphosphors.			Hexosediphosphor.		
Konzentration	Muskel			Muskel			Muskel		
	1	2	Mittel	1	2	Mittel	1	2	Mittel
1.10^{-12}m	163	109	136	107	120	114	105	110	108
1.10^{-11}m	130	107	119	107	120	114	105	113	109
1.10^{-10}m	127	105	116	100	115	113	100	110	100
1.10^{-9} m	126	103	110	100	100	100	100	110	105
1.10^{-8} m	114	102	108	97	100	99	105	100	108
1.10^{-7} m	103	100	102	100	100	100	88	103	96
1.10^{-6} m	95	98	97	100	97	99	88	100	94
1.10^{-5} m	92	80	96	82	100	91	79	90	85
1.10^{-4} m	88	58	73	87	100	94	82	78	80
1.10^{-3} m	71	35	53	81	100	91	74	78	76
Versuchstier:	Kaninchen								

Zusammenfassung.

Phlorrhizin verlangsamt in höheren Konzentrationen die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe, und zwar in gleicher Weise für alle untersuchten Verbindungen. Mittlere Konzentrationen, $1{\cdot}10^{-8}$ m, sind wirkungslos, stärkere Verdünnungen steigern. Die Dehydrierungsvorgänge sind am stärksten gesteigert bei der schwächsten von uns verwendeten Konzentration von $1{\cdot}10^{-12}$ m. Der Glukoseabbau durch Hirn wird auch durch starke Verdünnungen verschlechtert.

Lebenslauf.

Unterzeichneter wurde am 5. 5. 1909 als Sohn des Schneidermeisters Hermann Lanwehr zu Witten a. d. Ruhr geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule ging ich auf das Reform-Realgymnasium zu Witten über, wo ich Ostern 1929 das Reifezeugnis erlangte. Daraufhin wandte ich mich dem medizinischen Studium zu und absolvierte das erste Semester in Freiburg i. Br. Dann ging ich nach Münster und widmete mich hier dem zahnmedizinischen Studium. Im Herbst 1932 legte ich dort meine zahnärztliche Vorprüfung ab und erhielt im Dezember 1934 meine Approbation.

Bernhard Lanwehr.